

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-247023

(43) 公開日 平成4年(1992)9月3日

(31) Int. Cl.³

A 6 1 K 9/00

識別記号

庁内整理番号

F 1

技術発表箇所

W 7329-4C

審査請求 未請求 請求項の数10(全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平3-258054	(71) 出願人	590002013 ソシエテ デ プロデュイ ネットスル ソ シエテ アノニム スイス国ブペイ、ビー オー ボツクス 353
(22) 出願日	平成3年(1991)10月4日	(72) 発明者	ビエール タシヨン スイス国クジ、セアシユ ドウレビ ドー ル、23
(31) 優先権主張番号	9 0 1 1 8 9 2 0 9	(72) 発明者	ベアトリス ヴァグニユール フランス国アンジェール、リュ クルエ デ ベスルシュ、4
(32) 優先日	1990年10月4日	(74) 代理人	弁護士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	オーストリア (A T)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分配パッケージのゲル形医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 通常瓶から欲て供される医薬はさじで量って服用したり、こぼしたりで正確な治療用量を服用できない。又小児の場合瓶の全内容量を一度に飲んだり安全性の問題もある。これらの欠点を補うためにディスペンサーパックに入れたゲル形医薬組成物を開発した。

【構成】 吸入リシロップとして通常供される活性成分は錠剤型ゲル形錠剤中に含ませ、これを計量ポンプを装着したディスペンサーに包装し、1回の治療用量につきポンプを1又は2回押すことにより治療用量を投与するようにする。

【効果】 本方法により正確な用量を投与でき、容易、衛生的および安全に、特に乳児、保育幼児、小児および老人の場合、使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 分配に拘れず、かつ官能的に許容しうる擬似型水分散性ゲル中に活性成分は均質分配され、20～150mlの内部容量を有し、容量が5mlを超えない計量区画および1回又は2回の押しで治療用量を分配するように設計された計量ポンプを供したディスペンサーバックにゲルを入れ、ディスペンサーの内容量は少なくとも5日の治療に對し十分量であることを特徴とする、活性成分溶液を適量傾倒投与でゲルシロップとして供するパッケージ型経口薬組成物。

【請求項2】 ゲルはキサンタンガム、デキストラン、セルロース、それらの誘導体、澱粉、デキストリン、カルボマー、アクリルアミド、アクリルアミジン、ポリグリコールおよびポリオールと脂肪酸とのエステルから選択したゲル化剤を、0.2～5%含有する、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 ゲル化剤はテキストロピ剤としてセルロース誘導体およびアルミノ酸マグネシウムから成る混合物である、請求項2記載の組成物。

【請求項4】 ゲルはゲル化剤としてキサンタンガムを含有する、請求項2記載の組成物。

【請求項5】 活性成分は固状又は顆粒マトリックス又は小胞系にカプセル化して緩衝剤の官能的特徴を調整する、請求項1記載の組成物。

【請求項6】 活性成分はO/ワ型の油/液エマルジョン又は固/液サスペンションに分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項7】 糖類又は甘味料、保存料、着色料およびフレーバ付与剤を含有する、請求項1記載の組成物。

【請求項8】 活性成分は利尿剤、下剤、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、制吐剤、せき止め剤、抗炎症剤、鎮静剤/下剤、気管支拡張薬、抗けいれん剤、呼吸器薬、抗痙攣薬、全身麻酔薬、交感神経系薬、緩下剤、複合ビタミン又はこれら活性成分の相容性組み合わせである、請求項1記載の組成物。

【請求項9】 活性成分は水性媒体に溶解又は分散し、溶液又は分散体は甘味料、保存料およびフレーバ付与剤と混合し、そのゲル化剤を添加した混合物に懸架しながら添加し、こうして形成したゲルシロップを計量区画および計量ポンプを備えるディスペンサーバックに充填することを特徴とする、バックした医薬組成物の製造方法。

【請求項10】 水性媒体に溶解又は分散する前に、活性成分をカプセル化して緩衝剤の官能的特徴を調整する、請求項9記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明上の利用分野】 本発明は、活性成分をゲル形形成剤中に含まれたパッケージ型経口薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 数週間、数ヶ月に亘るシロップとして、又は錠剤又はカプセルの形で投与された。このような提供形態は吸収が容易であり、活性成分を保持できる。しかし、シロップは例えば太りすぎの患者に投与する場合には、一時的に吸収が低下する可能性がある。また、シロップをひっくりかえす際、患者の口にゲルが溜まり、誤嚥の危険を伴う。また、シロップは、例えば、患者の口にゲルが溜まり、誤嚥の危険を伴う。また、シロップは、例えば、患者の口にゲルが溜まり、誤嚥の危険を伴う。

10

【0003】 さらに、錠剤およびカプセルはある患者、例えば小児又は高齢者に問題がある老人には適さない。

【0004】 E P A 第 3 7 9 1 4 7 号特許は計量ポンプを備えたバックにて分配しうる活性成分の支持体としての押し出し可能なゲルに関する。このゲルは溶液で活性成分を含有し、揮発油、例えばカサゲートに基づくゲル化剤を含む。活性成分が溶液として含まれるべきでないことは最低限度と見なされ、その結果、供給は1日治療用量の投与は全バックの内容物容量を3～4回で消費するのによりポンプを12～60回押さなければならないことを意味し、非常に不利である。この欠点は活性成分の濃度を単に増加することにより解消できない。何故なら濃度を上げるとゲルの安定性およびその官能性に悪影響を及ぼすからであり、両方本発明はゲルで非ゲル化性であり、活性成分は非可溶性である。

30

【0005】 本発明の課題は、従来の分配可能ゲルの欠点を何ら有しない通常のシロップ、錠剤又はカプセル形の活性成分を計量する装置を有するディスペンサーにゲル状の塊を提供することである。本発明によれば、この点については便意性、衛生および特に子供、乳児および保育施設および病室に問題のある患者の場合にも安全に使用できる。本発明の別の目的は慢性病患者に對し投与することである。これらの目的の他にディスペンサーを1回又は2回押すことにより服用量の1日量を投与することである。これはある場合には、ゲルのサスペンションに高濃度の活性成分を必要とするが、その場合分配方法に適合可能なレオロジー安定性および官能性評価性を有さなければならない。

40

【0006】 上記条件を満足させる、シロップ形で通常投与される活性成分に対する便利、衛生的かつ安全な処方本発明は見出された。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明の医薬組成物は活性成分が分配に拘れず、官能的に許容しうる擬似型水分散性ゲルに均質分配され、ゲルは20～150mlの内部容量を有するディスペンサーバックに入れ、包装は容量が5mlを超えない計量区画および治療用量に

50

つき1回又は2回押すことにより給液容量を投与するように設計された計量ポンプを有し、かつディスペンサーの内容物は少なくとも5日の治療に対し十分量であることを特徴とする。

【0008】本発明によれば、シロップ、錠剤又はカプセルの形で一般に経口投与する任意の活性成分は分配に耐え得るものとして処方できる。例えば、次の活性成分およ

び医薬的に許容可能な塩は次の用量で使用できる。活性成分に使用する名称は通常の医薬名称である。用量は治療用量mgで表わす。1用量は時々又はディスペンサーの1回の押し、すなわち2回1および時には2回の押し、すなわち4mlに相当する。

【0009】治療用量は処方箋および治療タイプに従って1日に2〜5回投与できる。

—胃腸又は抗潰瘍治療として経口投与剤：

リン酸アルミニウム又は	
リン酸マグネシウム	500 ~ 600 mg / 4 ml
水酸化アルミニウムおよび	400 mg / 4 ml
水酸化マグネシウム	400 mg / 4 ml
スクラルフェート	500 ~ 1000 mg / 4 ml

—抗下痢剤：

いなごまめの不溶性ホリ	
フェノール	500 mg / 2 ml
ロペルアミド	1 ~ 4 mg / 2 ml

—抗H1抗ヒスタミン剤：

カルピノキサミン	2 mg / 2 ml
アクリバステン	1 ~ 10 mg / 2 ml
トリプロリジン	1 ~ 100 mg / 2 ml

—制吐剤：

ジメチルトリネート	10 ~ 150 mg / 2 ml
-----------	--------------------

—せきどめ剤：

クロベラスチン	4 ~ 10 mg / 2 ml
コデイン	10 ~ 30 mg / 2 ml
デキストロメトर्फアソ	5 ~ 30 mg / 2 ml

—抗炎症剤：

イブプロフェン	100 ~ 600 mg / 4 ml
フルルビプロフェン	25 ~ 300 mg / 2 ~ 4 ml
ジクロフェナック	10 ~ 150 mg / 2 ~ 4 ml

—経腸剤／下剤剤：

デキストロプロボキサフェン	30 ~ 70 mg / 2 ml
パラセタモール	125 ~ 500 mg / 2 ~ 4 ml
アスピリン (塩)	50 ~ 500 mg / 2 ~ 4 ml

—気管支拡張調整剤：

アセチルシステイン (安定化)	100 ~ 600 mg / 4 ml
カルボシステイン	100 ~ 750 mg / 2 ~ 4 ml
グアイフェネシン	50 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml
アムブロキソール	3 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml

—抗けいれん剤：

フロログリシノール	50 ~ 150 mg / 2 ~ 4 ml
-----------	------------------------

—呼吸器薬剤／鎮痛剤：

チオフェリン	50 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml
--------	------------------------

—全身系アルファ交感神経調整剤：

プソイドエフェドリン	25 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml
------------	------------------------

—ビタミンおよび／又は混合ビタミン

形の少量要素：	50 ~ 350 mg / 2 ~ 4 ml
---------	------------------------

—緩下剤：

ドキシセート	20 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml
--------	------------------------

ビスコジル 5 ~ 30 mg / 2 ml
 【0010】 勿論相溶性成分を一揃に使用すること ができる。次のリストは例として示す。

- アルファー交感神経興奮剤および抗H1抗ヒスタミン剤:
 プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /
 トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:
 プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /
 デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml
- アルファー交感神経興奮剤および気管支拡張剤:
 プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /
 グアイフェネシン 50 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml
- アルファー交感神経興奮剤、せきどめ剤および抗ヒスタミン剤:
 プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /
 デキストロメトルファンおよび 5 ~ 30 mg /
 トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml
- アルファー交感神経興奮剤、粘痰調整剤および抗ヒスタミン剤:
 プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /
 グアイフェネシンおよび 60 ~ 200 mg /
 トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml
- アルファー交感神経興奮剤、抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:
 プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /
 トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /
 コデインホスファート 3 ~ 60 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:
 トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /
 デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤および鎮痛剤/下剤:
 トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /
 パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml
 トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /
 イソブロフェン 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml
- アルファー交感神経興奮剤および鎮痛剤/下剤:
 プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /
 パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml
 プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /
 イブプロフェン 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤およびアルファー交感神経興奮剤:
 アクリバスチンおよび 1 ~ 10 mg /
 プソイドエフェドリン 10 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤および鎮痛剤/下剤:
 アクリバスチン 1 ~ 10 mg /
 プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /
 パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤および阿片入りせきどめ剤:
 アクリバスチン、 1 ~ 10 mg /
 プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /
 デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml
- 抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤、および粘痰調整剤:
 アクリバスチン、 1 ~ 10 mg /
 プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /

7

グアイアエネシン

— 横ヒスチミン類、アルファー交感神経興奮剤および抗炎症薬 (アリアルル)

ルポン酸誘導体) :

アクリバステン、

プソイドエフェドリンおよび

イブプロフェン

50 - 250 mg / 24 ml

1 - 10 mg /

10 - 120 mg /

50 - 600 mg / 2 - 4 ml

【0011】 適当なディスペンサーパックは計量区画および計量区画により予め決定した薬剤の正確な用量をポンプの作動部に圧を適用することにより投与できる計量ポンプを含む。このタイプのディスペンサーは化成品分野、例えばクリームの使用に広く使用される。例えば、これらは生成物を満たしたプラスチック、アルミニウム又はガラスの円筒体により形成され、その底端でプランジャーにより閉鎖され、頭部に適用された圧により作動し、1回分の生成物を引き上げ、次いで上部に形成されたノズルを通して投出する計量ポンプを特徴づける。

【0012】 製法では、円筒体は生成物を含有する液の形の柔軟な膜および頭部に適用された圧が、生成物に対し入口バルブを開くと1回分の生成物がノズルから提出されるように膜に圧を適用する噴射ガスを含む。

【0013】 ディスペンサーパックは20 - 150 ml、好ましくは20 - 100 mlのゲルを含有できる。計量区画は投与単位量に相当する約2 mlの有用容量を有することが好ましい。

【0014】 膜形状は弾力性で、多少デキストロピク水分散性ゲル形である。必要な弾力性はある剪断限界まで可能であるが、その限界を超えると破壊するゲルの抵抗に相当する。デキストロピーは一定の剪断力(分配中計量要素の一定の膨張)を加えた場合粘度を減じ、剪断力の除去後十分時間放置すると初めの粘度に戻るゲルが有する性質をいう。ゲルのコンシステンシーはポンプ輸送でき、粘弾性になることなく計量区画の形状を正確に満たすために十分に変形でき、区画から提出され、分配中壊れることなく押し出しできる用量を形成するために破壊できるようなものでなければならない。さらに、この弾力性の性質はゲルを支持体、例えば、さじ上に沈着させ、さじを振動にした場合でさえ落下せずに支持体に十分に粘着できる。さらに、ゲルは分散性であるので、粘弾性に粘着せず、同時に口中で破壊されないで舌下で容易である。

【0015】 ゲルは活性成分およびその生物利用性についてできるだけ不溶性であるべきであるマトリックスを形成する。上記規定のレオロジー性はゲル化剤により、任意にはマトリックスにこれらの性質を付与し、時間の函数としてこれらを保持させる適当な流動修飾剤と組み合わせることによって得ることができる。ゲル化剤は天然起源、例えば乳糖により得られるキサンタンガム又はゲキストラン、動物起源、例えばセルロースおよび誘導体、微生物およびゲキストリン、又は合成起源、例えばカルボ

8

マー、アクリルアミド、アクリルアミジン、ポリグリコール、ポリオールと脂肪酸とのエステルでよい。

【0016】 ある場合には、いくつかのこれらゲル化剤のレオロジーを修飾し、例えばセルロースにアルミニウム酸マグネシウムを添加して、例えば、マトリックスのデキストロピー性を修飾し、特に増強するのに有用である。マトリックスの弾力性は流動修飾剤の設計、特に計量要素のタイプ、例えばピストン又はベロースポンプに適合しなければならない。ゲル化剤は不溶性の0.2 - 5重量%を含む。

【0017】 治療に必要な場合、活性成分は例えば水に高度溶解性である場合、又は治療用量が少ない場合均質溶液形で、又は分散性形でマトリックスゲルを含むことができる。ある場合には、活性成分はマトリックスゲルに分散する前に濃度を高める目的で、又は例えば苦味がある場合その味をマスキングする目的である処理を行わなければならない。活性成分はマトリックスゲルの成分に不溶性の溶媒に可溶性し、次に例えばビッドに溶解して乳化し、O/W型エマルジョンを形成させ、すなわちゲル中に油滴を分散させることができる。活性成分は薬物結晶で分散できる。酢酸ニュートン系、例えばアルミニウムトリシリケートに基づく微粉化、多孔性固相吸着剤などの微小スポンジに、又は開放グラウンス、例えばβ-シクロデキストリンに、又は例えば微小球、又は例えばマイクログラブセルの小胞状系の閉鎖ニュートンマトリックス系に、又は例えば微細カプセル、又は合成微細カプセル又はリポゾームの小胞状系の閉鎖グラウンスマトリックス系にカプセル化できる。活性成分はコアセルベーション、共沈澱又は界面重合化により被覆することもできる。これらの技術は流動型気流で、乾燥、噴霧、又はエマルジョン中の不溶性溶媒の蒸発により行なうことができる。

【0018】 脂成分は糖又は甘味料、保存料、可溶性糖、フレーバ付与剤および着色料も含有できる。活性成分が苦味を有する場合、その苦味は甘味料の添加によりマスキできる。且し、その甘味料はマトリックスゲルのレオロジー性に有害に影響を与えないことを条件とする。

【0019】 適当な甘味料は例えばグルコースおよびそのポリマー、好ましくは全体として糖成分基準で20 - 30重量%濃度の範囲を含み、甘味料は少なくとも一部苦味をマスキする十分量(20%以上)で使用される。30%以上の濃度では、微細ゲルは粘弾性を付与し、これにより弾力性を失う。他の甘味料、例えば全体

として組成物基準で0.01~0.6重量%濃度のサイクラミン酸ナトリウムおよび/又は好ましくはグリチルリデン酸アンモニウムを使用し、蔗糖の甘味力を増強できる。

【0020】糖尿病患者に活性成分を投与するために供される医薬組成物の特別の態様では、甘味料は例えば全体として組成物基準で0.03~0.6重量%濃度のアスパルテームでよい。活性成分の可溶性剤、例えばグリセロールは組成物に添加できる。

【0021】本発明は包装医薬組成物の製造方法にも関する。この方法は活性成分を水性媒体に溶解又は分散し、形成液剤又は分散体は甘味料と混合し、その後グリチルリデン酸を得た混合物に撹拌しながら添加し、こうして形成したゲルシロップは計量区画および計量ポンプを装着した分配包装に包装することを特徴とする。

【0022】本発明方法の特別の態様では、活性成分は水性媒体に溶解又は分散する前に組成物の官能特徴を調整する目的でカプセル化する。生成物は好ましくは空気を含まず、これは例えば真空で成分を混合することにより達成できる。空気を含まない調整密度を有するゲルを製造でき、組成物の保存性は少量の酸素の添加により改善できる。本発明は次の例により説明する。例中、部および%は特記しない限り重量に基く。

【0023】例1

0.2kgのデキストロメトトルファンおよび次に1.6*

表1

%	2	9	4	5	6	7	8	9
デキストロメトトルファン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	2
ヒドロプロミド	--	--	1.6	1.6	1.6	3.6	--	--
ベータシクロデキストリン	--	--	--	--	--	--	--	18
固体吸着剤、微粉化	80	80	--	--	--	--	30	--
蔗糖	--	--	10	10	10	--	--	--
グリセロール	0.1	0.1	--	--	--	--	0.1	--
グリチルリデン酸 モノアンモニウム	--	--	0.15	0.15	0.15	0.15	--	0.2
アスパルテーム	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
パラ安息香酸メチル	0.02	0.02	--	--	--	0.02	0.02	--
ジエチル酸	--	--	0.15	0.15	0.15	--	--	0.15
フレーバ付剤	0.02 +30%	0.02 +4%	0.2 +7%	0.2 +6%	0.2 +4%	0.04 +5%	0.02 +6%	0.2 +6%
着色料	--	--	--	--	0.03	0.02	--	0.03
キシタンガム	2	2.2	2.5	2.5	2.5	2.5	1.9	1.5
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	--	--	--	--	--	--	0.1	--
水	67.36	67.14	85.1	85.1	84.97	91.97	67.38	77.72

【0025】すべての上記ゲルシロップは正確な用量でさじに分配することができ、さじを過ぎにした時でさえ生成物は流出しない。

【0026】例10~12

ゲルシロップはゲル化剤としてヒドロキシメチルセルロ

*kgのβ-シクロデキストリンを溶解しながら60℃の炭酸水に添加する。20℃に冷却後、10kgのグリセロールおよび次に0.15kgのアスパルテーム、0.2kgの安息香酸ナトリウム、pHを4~4.5に定着させる0.15kgのクエン酸、0.2kgバナナフレーバ付剤および0.01kg黄色着色料を撹拌しながら溶液に連続添加し、次の成分の添加前に各成分を溶解させる注意が必要である。混合操作は予め真空にした反応器で行なう。次に2.5kgの顆粒状キシタンガムをゆっくり撹拌しながら得たシロップに添加する。得たゲルシロップは計量ポンプ(Vario-Dishenser (商標))を備えた75mlの円筒状プラスチックディスペンサーに包装する。この包装は適宜に配列され、充填内筒の底ガス後座室として作用するプランジャーにより閉鎖する。分配器底部に圧を適用することにより、ゲルシロップの正確な投与量2mlをさじに分配し、生成物は流出せずにさじを通過して出る。

【0024】例2~9

表1に示す組成物を有するゲルシロップを例1記載と同じ方法で製造する。いくつかの場合だけ、活性成分はβ-シクロデキストリンに包着させる(例4、5、6および7)。例9では、活性成分は微粉化、多孔性固体吸着剤としてマグネシウムトリシリケートと接触させる。

【表1】

ースを、流動性修飾剤としてシリケートを同時に、および活性成分としてパラセタモールを使用して例1と同様に製造する。ゲルシロップの組成は表2に示す。

【表2】

表 2

例	10	11	12
パラセタモール	3	6	12.5*
ヒドロキシエチル セルロース	2	2	2
塩化マグネシウムとアルミニウム	1	1	1
グリセロール	15	15	15
ソルビトール	15	15	15
メチル パラベン	0.15	0.15	0.15
サッカリン ナトリウム	0.1	0.1	0.1
グリチルリチン モノアンモニウム	0.03	0.03	0.03
サイクアミン酸ナトリウム			
	0.03	0.03	0.03
又はカルシウム			
アズン フレーバ付与剤	0.35	0.35	0.35
着色料	d.g.	d.g.	d.g.
水	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.

注:

* 例12では、パラセタモールは流動層で造粒した製剤形で、

* は活性成分として示した。

d.g. = 所定量

q.s.f. = 100 に対するバランス

上記ゲルシロップは完全に溶解する外観、安定性および味を有する。さらに、これらは正確な用量で製造せず

*これらの例では、述べた各種ゲル化剤を表3に示す割合で使用するものを除いては例1記載と同じ方法でデキストローストリアファンにより製造する。

【0027】例13~20

* 【表3】

例	12	14	15	16	17	18	19	20
デキストロメトリアファン	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
ペーテシタロデキストリン	12	12	12	12	12	12	12	12
カルボキシメチル セルロース	--	--	--	--	--	2	1	--
ヒドロキシエチル セルロース	--	1	--	--	--	--	--	--
ヒドロキシプロピル セルロース 1	2	--	2	--	--	--	--	--
ヒドロキシプロピル セルロース 2	--	--	--	2.5	--	--	--	--
ヒドロキシプロピル メチル	--	--	--	--	2.5	--	--	--
セルロース 3	--	--	--	--	2.5	--	--	--
セルロース 4	--	--	--	--	--	--	--	--
塩化マグネシウムとアルミニウム	1	1	1	1	1	1	1	1
グリセロール	15	15	15	15	15	15	15	15
ソルビトール	15	15	--	--	--	--	--	--
メチル パラベン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
サッカリン ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリチルリチン酸モノアンモニウム	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
サイクアミン酸ナトリウム又は	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
カルシウム								
アズン フレーバ付与剤	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
着色料	d.g.	d.g.	d.g.	d.g.	d.g.	d.g.	d.g.	d.g.
水	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.	q.s.f.

注:

1 = Klucel MF (商標) ; 2 = Klucel MF (商標) ; 3 = Methocel K100M Prem. (商標) ;

4 = Methocel 400 (商標)

上記ゲルシロップは完全に溶解する外観、安定性および味を有する。さらに、これらは完全に正確な用量で製造できる。

ゲルシロップは異なる活性成分および異なるゲル化剤を表4に示す割合で使用することを除いては例1記載と同じ方法で製造する。

【0028】例21~27

【表4】

例	表 4						
	21	22	23	24	25	26	27
パラセタモール	12.5*	—	—	12.5*	—	8	2.72
イブプロフェン	—	10*	—	—	—	—	—
フェニルエフェドリン・HCl	—	—	0.5	—	—	—	—
クロルフェニミン "Wolass"	—	—	0.2	—	—	—	—
ブソイドエフェドリン・HCl	—	—	—	—	—	—	0.54
トリブプロリジン・HCl	—	—	—	—	—	—	0.08
ジネストロメトドファン・HBr	—	—	—	—	0.72	—	—
ペーダーシクログキネストリン	—	—	—	—	12	—	—
ヒドロキシエチル セルローズ	1.5	1.5	—	—	—	—	—
キサンタンガム	—	—	2.5	—	—	2.2	2.2
カルボマー 934P	—	—	—	1	1	—	—
グリセロール	15	15	15	15	15	10	15
プロピレングリコール	—	10	—	—	—	—	8.85
ソルビトール	15	—	—	15	15	15	15
エタノール、95℃	0.2	0.2	0.2	—	—	—	—
安息香酸ナトリウム	0.2	0.2	0.2	—	—	—	—
メチル パラベン	—	—	—	0.15	0.15	0.1	0.1
プロピル パラベン	—	—	—	—	—	0.02	—
サッカリン ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
グリチルリチン酸	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
モノアミンニウム	—	—	—	—	—	—	—
サイクلاميン酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	—	—
又はカルシウム	—	—	—	—	—	—	—
アズン フレーバ付与剤	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	—
キシトキシフレーバ付与剤	—	—	—	—	—	0.3	—
バナナ/メニラフレーバ付与剤	—	—	—	—	—	—	0.2
着色料	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
水	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4

注:

■パラセタモール(例21および24)およびイブプロフェン(例22)は液剤中で微細した粉末状であり、各は活性成分として示す。上記ゲルシロップは完全に析出する外観、安定性および味を有する。これらは正確

な用量で売れずに分配できる。

【0029】例28~41

ゲルシロップは例1記載と同じ方法で製造する。活性成分およびゲル化剤は表5に示す割合で使用した。

【表5】

例	表 5						
	28	29	30	31	32	33	34
パラセタモール	—	5.66*	—	5.13*	5.12*	12.5*	5.66*
イブプロフェン	—	—	—	—	—	—	—
ジヒドロキシアルミニウム	8.75	—	—	—	—	—	—
カーボナート	—	—	—	—	—	—	—
アミノアセテート	3.75	—	—	—	—	—	—
ブソイドエフェドリン・HCl	—	—	0.75	0.60	0.60	—	0.75
トリブプロリジン・HCl	—	—	0.08	0.08	0.08	—	—
マルチンニウム ミックス	—	—	—	—	—	—	—
グアイバネシン	—	—	—	—	—	—	—
アクリルバステン	—	—	—	—	—	—	0.00
カルボキシチン	—	—	—	—	—	—	—
ジネストロメトドファン・HBr	—	—	0.37	—	—	—	—
ペーダーシクログキネストリン	—	—	—	—	—	—	—
キサンタンガム	2.3	2.3	2.3	—	—	—	2.3
カルボマー 934P	—	—	—	1.7	—	—	—
メチル セルローズ	—	—	—	—	2.74	—	—
ヒドロキシプロピル メチルセルローズ	—	—	—	—	—	2.40	—
グリセロール	15	15	10	—	—	—	15
プロピレングリコール	—	5.90	—	—	—	—	—
水酸化ナトリウム	—	—	—	0.70	—	—	—
安息香酸ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
サッカリン ナトリウム	0.2	0.2	0.15	0.2	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸モノ	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.3
アミンニウム	—	—	—	—	—	—	—
サイクلاميン酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.3
又はカルシウム	—	—	—	—	—	—	—
アズン フレーバ付与剤	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
キシトキシフレーバ付与剤	—	—	—	—	—	—	—
バナナ/メニラフレーバ付与剤	—	—	—	—	—	—	—
着色料	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
水	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4

【表6】

例	表 5 組成					
	35	36	37	38	39	40
パラセタモール	---	---	---	---	---	---
イブプロフェン	---	---	---	5 *	5 *	5 *
ジヒドロキシアルキニウム	---	---	---	---	---	---
カーボネート	---	---	---	---	---	---
アミノアセテート	---	---	---	---	---	---
ブソイドエフェドリン、HCl	0.75	0.75	---	0.75	---	---
トリブチリジン、HCl	---	---	0.08	---	---	---
カルチバタミシン、ミックス	---	---	---	---	---	3.5
グアイフェネシン	---	5	---	---	---	---
アクリバステン	0.08	0.08	---	---	---	---
カルボシステイン	---	---	---	---	10	---
デキストロメトルファン、HBr	0.37	---	---	---	---	---
ペーテンタンタロチアストリン	0.2	---	---	---	---	---
キサンタンガム	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
カルボマール 934P	---	---	---	---	---	---
メチルセルロース	---	---	---	---	---	---
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	---	---	---	---	---	---
グリセロール	15	15	15	15	15	15
プロピレングリコール	---	---	---	---	---	---
水酸化ナトリウム	---	---	---	---	---	---
塩基性ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
サッカリンナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グリセルワラン酸モノ	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
アミンモニウム	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
サイクサイン酸ナトリウム	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
又はカルシウム	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
アミン、フレーバ付母剤	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
着色料	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
水	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

注:

* =パラセタモール(例31、32、33および34)およびイブプロフェン(例29、38、39および40)は液剤中で凝縮した所定形であり、%は活性成分

として示した。上記ゲルシロップは完全に許容しうる外観、安定性および味を有する。これらは正確な用量で流出せずに分配できる。

フロントページの続き

(72)発明者 ジヤン ルイ ヴイレ
スイス国ブレレン、ラブリユール、ア
フォンタニユヴァン